

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

2 244 464

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑯

**N° 73 23279**

⑯ Modificateur de la flore intestinale.

⑯ Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 31/00, 45/00.

⑯ Date de dépôt ..... 26 juin 1973, à 15 h 23 mn.

⑯ ⑯ ⑯ Priorité revendiquée :

⑯ Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 16 du 18-4-1975.

⑯ Déposant : Société dite : LABORATOIRES SEROZYM, résidant en France.

⑯ Invention de :

⑯ Titulaire : *idem* ⑯

⑯ Mandataire : Cabinet Madeuf, Ingénieurs-Conseils.

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention a pour objet un médicament qui porte sur le domaine médical des modificateurs de la flore intestinale.

5 A la suite d'expériences cliniques sur de nombreux malades, il est apparu qu'il n'existe pas actuellement de modificateurs de la flore intestinale qui donnent pleinement satisfaction.

Ces modificateurs de la flore intestinale sont des microorganismes vivants, considérés comme non pathogènes. Il y a trois groupes de germes : levure, lactobacille, colibacille. Ces germes sont fournis à l'homme avec leur milieu nutritif, associés ou non à d'autres substances.

15 Actuellement, ces modificateurs de la flore intestinale sont formés par un groupe de germes ou par deux groupes de germes, ces germes étant soit vivants, soit tués. Les substances associées sont essentiellement destinées à la flore dite normale et au germe administré pour permettre leur implantation *in situ* et/ou leur croissance.

La présente invention a pour objet un médicament qui traite des désordres du type : colite, entérocolite, diarrhées aigues, 20 diarrhées chroniques, constipation, accidents digestifs de l'antibiothérapie.

Conformément à l'invention, le médicament modificateur de la flore intestinale contient trois groupes de germes : Levure, Lactobacille, Colibacille, qui sont soit vivants, soit morts, un 25 milieu de culture pour le Lactobacille et le Colibacille, ces milieux de culture étant utiles à la reprise des germes et à la reprise de la flore normale, de la vitamine B<sub>12</sub>, des vitamines du groupe B, de cultures microbiennes vivantes et mortes étant lyophilisées de façon à obtenir une bonne conservation biologique du médicament.

30 On donne ci-après, à titre d'exemple non limitatif, une forme de réalisation préférée de l'invention.

Pour couvrir l'étendue maximale de cette thérapeutique, à base de microorganismes, le médicament comprend à la fois les trois groupes de germes, à savoir : levure, lactobacille et colibacille, ces germes étant à la fois également vivants et morts.

En ce qui concerne la levure, on préfère utiliser la *saccharomyces Cerevisiae*, mais on peut également employer certaines levures non pathogènes naturellement antibio-résistantes telles que la *saccharomyces Boulardii*, la *saccharomyces Fragilis*, la

la *saccharomyces Lactis*, la *Torula Utilis*.

Le médicament contient de la levure vivante et morte et le nombre total de cellules de levure est supérieur à  $20 \times 10^9$  par gramme de médicament. On obtient ainsi un nombre de cellules de levures vivantes en fin de péremption de  $1 \times 10^8$  à  $1 \times 10^9$  par gramme de médicament.

5 Pour le lactobacille, on a préféré le *lactobacillus acidophilus*, seul ou avec des *streptococcus* du groupe *lactis*, mais on peut également employer d'autres espèces de *lactobacilles* 10 non pathogènes tels que le *lactobacillus Casei*, le *lactobacillus Helveticus*, le *lactobacillus Bulgaricus*, le *lactobacillus Bifidus*, la *Streptococcus Lactis*, le *streptococcus thermophilus* et d'une manière générale les *streptococcus* du groupe *lactis*. Le médicament contient du lactobacille vivant et mort et le nombre 15 total de cellules de lactobacille est supérieur à  $15 \times 10^9$  par gramme de médicament. Ainsi, le nombre total de cellules vivantes de lactobacille en fin de péremption est de  $1 \times 10^8$  à  $1 \times 10^9$  par gramme de médicament.

20 Finalement, en ce qui concerne le colibacille, on a préféré choisir un *escherichia coli* non pathogène, mais par mesure de sécurité, celui-ci est tué. En effet, le pouvoir pathogène de l'*escherichia coli* est très variable et n'est pas clairement défini. On peut penser que dans certaines circonstances, ce germe 25 est susceptible de recouvrer véritablement un pouvoir pathogène.

25 Le milieu de culture du lactobacille et celui du colibacille font partie intégrante du médicament et sont utiles à la reprise des germes et de la flore normale. On ajoute de plus la vitamine  $B_{12}$  indispensable à la croissance des germes et des vitamines du groupe B pour permettre à la levure de cultiver sans 30 épuiser les aliments fournis à l'organisme. Le médicament contient également des vitamines du groupe B. En effet, dans le cas d'un bouleversement digestif, il est apparu utile de fournir certaines vitamines nécessaires au bon fonctionnement du tube digestif. La vitamine  $B_1$  pallie normalement à l'atonie intestinale 35 accompagnée d'anorexie.

La nicotinamide améliore les troubles digestifs, la constipation, les fortes diarrhées, la motilité intestinale.

L'acide folique améliore les diarrhées avec selles grasses. D'autre part, l'acide folique est produite en grande partie par

la flore normale de l'organisme.

L'acide panthoténique améliore les affections des muqueuses intestinales et principalement leur inflammation.

5 La vitamine B<sub>12</sub> tend à régulariser la résorption intestinale  
La vitamine B<sub>6</sub> également parce que l'action des vitamines B est liée et cette vitamine B<sub>6</sub> remplit un rôle important dans l'organisme.

10 Finalement, pour permettre une bonne conservation biologique du médicament, une bonne conservation de la vitalité des germes vivants et une administration facile en capsule dure, les cultures microbiennes vivantes et mortes sont lyophilisées.

On donne ci-après, à titre d'exemple une formule pour 100 g de médicament :

15 Lactobacilles  $\geq 1,5 \times 10^{12}$  dont vivants  $1 \times 10^{10}$  à  $1 \times 10^{11}$   
et streptococcus groupe lactis.  
Levures  $\geq 2 \times 10^{12}$  dont vivants  $1 \times 10^{10}$  à  $1 \times 10^{11}$   
Colibacille  $\geq 1 \times 10^{11}$   
Vitamine B<sub>1</sub> 900 mg.  
Vitamine B<sub>6</sub> 900 mg.  
20 Acide folique 450 mg.  
Panthoténate de Ca 4500 mg.  
Nicotinamide 9000 mg.  
Vitamine B<sub>12</sub> 50 mg.  
Milieu nutritif et conservateur Q.S.P. 100 grammes.

25 Exemples d'applications thérapeutiques

Dans les différents essais entrepris, le nouveau médicament a été parfaitement toléré et les résultats ont été quelquefois spectaculaires démontrant la nette supériorité de ce médicament par rapport à chaque élément qui le constitue.

30 A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer :

I<sup>o</sup> exemple : une jeune femme de 25 ans ayant : température à 38°C, diarrhée avec selles très liquides et nombreuses, 7 à 10 par 24 heures, douleurs abdominales. Le traitement a été de 6 jours à raison de quatre gélules par jour ; la tolérance a été excellente. Au troisième jour, il y avait normalisation des selles et apyraxie.

2<sup>o</sup> exemple : un homme de 50 ans, avec fièvre (38°C) diarrhées, (selles incompatibles) déshydratation et douleurs abdominales. Le traitement a été de six jours à raison de quatre gélules.

les par jour ; la tolérance a été excellente. Résultats cliniques : apyréxie et fin des douleurs abdominales le deuxième jour, normalisation des selles le troisième jour.

5 3<sup>e</sup> exemple : une malade de 60 ans traitée par les antibiotiques pour une angine. La malade est nauséeuse et à deux à trois selles impérieuses et liquides le matin.

On traite la malade par trois gélules par jour pendant six jours. Tolérance parfaite. Les selles se régularisent au deuxième jour.

R E V E N D I C A T I O N S

1 - Modificateur de la flore intestinale, caractérisé en ce qu'il contient trois groupes de germes : Levure, Lactobacille, Colibacille, un milieu de culture pour le Lactobacille et le Colibacille, ces milieux étant utiles à la reprise des germes et de la flore normale, de la vitamine B<sub>12</sub>, des vitamines du groupe B, les cultures microbiennes (Levure et Lactobacille vivants et Colibacille mort) étant lyophilisées de façon à obtenir une bonne conservation biologique du médicament.

10 2 - Modificateur de la flore intestinale suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, pour 100 g de médicament, la formule est :

Lactobacilles  $\geq 1,5 \times 10^{12}$  dont vivants  $1 \times 10^{10}$  à  $1 \times 10^{11}$   
et streptococcus du groupe lactic.

15 Levures  $\geq 2 \times 10^{12}$  dont vivants  $1 \times 10^{10}$  à  $1 \times 10^{11}$   
Colibacille  $\geq 1 \times 10$ .  
Vitamine B<sub>1</sub> 900 mg.  
Vitamine B<sub>6</sub> 900 mg.  
Acide folique 450 mg.  
20 Panthoténate de Ca 4500 mg.  
Nicotinamide 9000 mg.  
Vitamine B<sub>12</sub> 50 mg.  
Milieu nutritif et conservateur Q.S.P. 100 grammes.

3 - Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme levure le saccharomyces Cerevisiae, le saccharomyces Boulardii, le saccharomyces Fragilis, le saccharomyces Lactis, le Torula Utilis.

4 - Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme Lactobacillus l'Acidiphilus, le Casei, l'Helveticus, le Bulgaricus, le Bifidus, le Streptococcus Lactis, le Streptococcus thermophilus et d'une manière générale les streptococcus du groupe Lactis.

35 5 - Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise le colibacille et de l'Escherichia Coli non pathogène tué.